

⑬ 公表特許公報 (A)

平5-505824

⑭ 公表 平成5年(1993)8月26日

⑮ Int. Cl.¹
A 61 K 9/12
9/72識別記号
A
厅内整理番号
7329-4C
7329-4C審査請求未請求
予備審査請求有
部門(区分) 3 (2)

(全 8 頁)

⑬ 発明の名称 所定投与量エアロゾル製剤の製造のための可溶性弗素界面活性剤の使用

⑭ 特 願 平3-507379

⑭ 翻訳文提出日 平4(1992)9月21日

⑭ 出 願 平3(1991)3月22日

⑭ 国際出願 PCT/US91/02056

⑭ 国際公開番号 WO91/14422

⑭ 国際公開日 平3(1991)10月3日

優先権主張 ⑬ 1990年3月23日米国(US)⑭ 498,333

⑬ 発明者 シュルツ, ロバート ケー. アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427

⑬ 出願人 ミネソタ マイニング アンド アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 33427, スリーエム センター ンバニー

⑬ 代理人 弁理士 青木 朗 外4名

⑬ 指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F R(広域特許), G B(広域特許), G R(広域特許), I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), S E(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン並びにこれらの混合物から成る群から選ばれたヒドロフルオロカーボン；療法的有効量の粉末医薬；並びに医薬の全重量に対して約0.001～0.6重量%の界面活性分散剤であって次の一般式：



(式中、R₁は、3個～約10個の炭素原子を有するベルフルオロ化直鎖、分枝鎖もしくは環状アルキル又はこれらの組合せから成る群から選択され、ここで環状アルキルは場合によっては1個又はそれより多くのカテナリー炭素又は空素原子を有す；

各Xは独立に、空素、及び1個～約4個の炭素原子の直鎖又は分枝ベルフルオロアルキルから成る群から選択され；

n及びmは独立に0～3の整数であり、但し0とmの合計は4以下であり；そして

Zは水素、及び1個～約4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキルから成る群から選択される)

により表わされるもの；

を含んで成り界面エアロゾル製剤であって、長期間にわたって前記医薬の実質上結晶化を示さず、実質上容易に再分散することができ、そして再分散の後、前記医薬の再現性のよい量の投与を妨害する程急速な凝集を起こさない、ことを特徴とする製剤。

2. 前記剤が推進剤中での少なくとも0.8重量%の溶解度を有する、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤。

3. m及びnが0である、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤、4. R₁が3個～約7個の炭素原子を有する、請求項3に記載の界面エアロゾル製剤。

5. 前記界面活性分散剤が、ベルフルオロ直鎖、ベルフルオロオクタン酸、ベルフルオロシクロヘキシル酢酸、及びこれらのC₁～C₆直鎖又は分枝鎖アルキルエステルから成る群から選択される、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤。

6. 前記界面活性分散剤がベルフルオロ-2-エトキシエトキシ酢酸、ベルフルオロ-2-ブトキシプロピオン酸、ベルフルオロ-3-ブトキシプロピオン酸、ベルフルオロ-2-ブトキシエトキシ酢酸、ベルフルオロ-2-ヘキシルオキシエトキシ酢酸及びベルフルオロ-3-オクチルオキシプロピオノ酸、並びにこれらのC₁～C₆直鎖又は分枝鎖アルキルエステルから成る群から選択される、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤。

7. 前記直鎖が、ビルブテロールアセテート、ビルブテロールハイドロクロライド、クロモグリセート二ナトリウム、アルブテロールアルファート、ベクロメタゾンプロピオネート及びトリアムシノロシアセトニドから成る群から選択される、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤。

8. 實質的に唯一の推進剤として1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを含んで成る、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤。

9. 實質上唯一の推進剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンを含んで成る、請求項1に記載の界面エアロゾル製剤。

明細書

所定投与量エアロゾル製剤の製造のための可溶性表面活性剤の使用

発明の技術分野

本発明は医薬投与用に適する医薬エアロゾル製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は推進剤として1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンを用いる医薬エアロゾル製剤に関する。

発明の背景

医薬エアロゾル製剤には現在推進剤として、液体クロロフルオロカーボンが用いられている。フルオロトリクロロメタン、ジクロロジフルオロメタン及びジクロロテトラフルオロエタンが、吸入による投与のためのエアロゾル製剤において最も一般に使用されている推進剤である。

クロロフルオロカーボン類はオゾン層の破壊に因与しており、そしてそれらの使用は漸次廃止されようとしている。ヒドロフルオロカーボン134a (HFC-134a, 1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン) 及びヒドロフルオロカーボン227 (HFC-227, 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン) は多くのクロロフルオロカーボン推進剤に比べてオゾンに対する害が少ないと見られており、さらにそれらはエアロゾル中の使用に適当な高気圧及び低い毒性を有している。

米国特許No. 4,352,789は自己推進性粉末投与エアロゾル組成物を開示しており、この組成物は、被覆された固体の約0.1～20重量

ルキルから成る群から選択される) により表わされるペルフルオロ化カルボン酸又はそのエステルであり、そして製剤は長期間にわたって医薬の結晶化を実質上示さず、実質的に容易に再分散可能であり、そして再分散の後、医薬の再現性ある量の投与を妨げる程速く蒸発しない。

本発明の医薬エアロゾル製剤は、例えば、皮膚投与、肺投与又は粘膜投与 (例えば、頸内投与又は鼻内投与) のために適当である。

発明の具体的な記載

「医薬エアロゾル」なる語は、医薬が粉末形であり、そして推進剤に実質的に不溶性であることを意味する。

結晶化の関連で使用される「長期間」とは、少なくともヶ月を意味する。

医薬は微細化されており、粒子の90%以上が約10ミクロン未満の直径を有する。

医薬は一般に、医薬の意図される療法効果を発揮するために有効な量で存在する。しかしながら、医薬の量は、製剤化されるべき特定の医薬の効力に依存する。一般に、製剤の全重量に対して約0.01～5重量%、好ましくは製剤の全重量に対して約0.01～2重量%を構成する。

吸入による投与のための医薬には、例えば、抗アレルギー剤、鎮痛剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤、抗酸剤、アンギーナ剤、抗生素、抗炎症剤、ホルモン、ペプチド、ステロイド、解熱剤、スルホンアミド、又はこれらの組合せが含まれる。

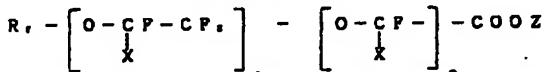
上記医薬剤に含まれる医薬の例には、イソプロテノールヒドロクロライドもしくはサルフェート、フェニルフリンジタルタレート

%を占める特定タイプのペルフルオロ化界面活性分散剤のドライティングにより被覆された約0.001～20重量%の微細な固体材料、及びヘロゲン化推進剤を含んで成る。この固体材料は医薬であってもよい。1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパンの推進剤としての使用は具体的に開示されていない。ペルフルオロ化カルボン酸界面活性剤は開示されていない。

発明の概要

本発明は、有効量の粉末医薬、約0.001～0.6重量%のペルフルオロ化界面活性分散剤、並びに1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン及び1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン並びにこれらの混合物から成る群から選ばれたフルオロカーボンを含んで成る推進剤を含んで成る医薬エアロゾル型剤を提供する。

このペルフルオロ化界面活性分散剤は、次の一般式：



(式中、R_xは、3個～約10個の反復原子を有するペルフルオロ化直鎖、分枝鎖もしくは環状アルキル又はそれらの混合から成る群から選ばれ、ここで環状アルキルは場合によっては1又は複数個のカテナリー (catenary) 族又は直鎖原子を有しており；

各Xは独立に、直鎖、及び1～約4個の直鎖原子を有する直鎖又は分枝鎖ペルフルオロアルキルから成る群から選択され；

n及びmは独立に0～3の整数であり、但し0とmの合計は4以下であり；そして

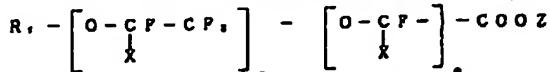
Zは直鎖、及び1～約4個の直鎖原子を有する直鎖又は分枝鎖ア

もしくはヒドロクロライド、ビルブテロールアセテートもしくはヒドロクロライド、クロモグリケートニナトリウム、フェニルプロパンノールアミン、グルカゴン、アドレノクローム、トリプシン、エピナフリンジタルタレート、エフェドリン、ナルコシン、コデイン、アトロビン、ヘペリン、モルフィン、アルブテロール、アルブテロールサルフェート、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾンジプロピオネット、フルニソリド、ホルモテロール、サルメテロール、コルヒチン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ペニシリン、テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、ヒドロキシテトラサイクリン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ブレドニソロン、及びインスリンが含まれる。

本発明の実施における好ましい医薬にはビルブテロールアセテート、ビルブテロールヒドロクロライド、クロモグリケートニナトリウム、アルブテロールサルフェート、ベクロメタゾンジプロピオネット、及びトリアムシノロンアセトニドが含まれる。

本発明において有用なペルフルオロ化界面活性分散剤は、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン又はこれらの混合物に可溶性のペルフルオロ化カルボン酸又はその混合物である。

適当なペルフルオロ化カルボン酸は、次の一般式：



(式中、R_xは、3個～約10個の反復原子を有するペルフルオロ化直鎖、分枝鎖もしくは環状アルキル又はこれらの組合せから成る群から選択され、そして環状アルキルは場合によっては1個又はそれより多くのカテナリー族又は直鎖原子を有しており；

各Xは独立に、单葉、及び1個～約4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖ペルフルオロアルキルから成る群から選択され；

n及びmは独立に0～3の整数であり、但し nとmの合計は4以下であり；そして

Zは水素、及び1個～約4個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキルから成る群から選択される)により表わされるものである。

n及びmが0の場合、この分散剤はペルフルオロ直鎖、分枝鎖、環状又はこれらの組合せのアルカン酸又はエステルである。ペルフルオロアルカン酸は知られており、そして例えば「*Lipidatic Fluorine Compounds*」、American Chemical Society Monograph Series, Reinhold Publishing Corporation(1958), Chapter VIに開示されている。ペルフルオロカルカン酸エステルは知られており、そして例えば上記刊行物のChapter VIに開示されている。

n及びmのいずれか一方又は両方が0でない場合、この分散剤は、酸又はエステル-官能ペルフルオロモノ、ジ-もしくはポリ-エーテルである。この際なペルフルオロエーテルは知られており、そして例えば米国特許No. 3,250,808 (Hooreら) 及びNo. 4,898,556 (Flynnら) に開示されている。

特に好みペルフルオロ化カルボン酸にはペルフルオロ脂肪酸、ペルフルオロオクタン酸、及びペルフルオロクロロヘキシル脂肪酸が含まれる。

ペルフルオロ化界面活性分散剤は好みくは、少なくとも0.1重量%、さらに好みくは少なくとも0.3重量%、そして最も好みくは少なくとも0.8重量%の、推進剤への溶解度を有する。

ペルフルオロ化界面活性分散剤は、エアロゾル製剤の約0.001～約0.6重量%、好みくは約0.005～約0.5重量%を占める。特定の好み量は、製剤化されるべき特定の面剤及び使用される

特定の界面活性分散剤に依存する。使用される分散剤の量は、およそ、適当な医薬を提供するために必要とされる最少量であるのが好ましい。

ヒドロフルオロカーボン又はその混合物は、好みくは、本発明の製剤中に存在する唯一の推進剤である。しかしながら、1又は複数の他の推進剤、例えば推進剤142b (1-クロロ-1, 1-ジフルオロエタン) が存在しているよい。

本発明の医薬エアロゾル製剤は、まず推進剤中ペルフルオロ化界面活性分散剤の溶液を調製し、そして次にこの溶液中に医薬を懸濁することにより調製することができる。製剤を製造するため、ペルフルオロ化界面活性分散剤をエアロゾルバイアルに入れ、連続バルブをバイアル上に置き、そしてバイアルに推進剤を圧入する。すべての分散剤が溶解するまで、バイアルを自動振とう機上で振とうする。次に、医薬を別のエアロゾルバイアルに入れ、連続バルブをバイアル上に置き、そしてバイアルにあらかじめ調製された溶液を圧入する。次に、混合又は中モグナズにより医薬を分散させる。製剤される医薬が水分感受性であれば、これらの段階は乾燥した材料及び装置のみを用いて除湿器中で行われるべきである。

次に、本発明を例示するために次の実施例を記載するが、これを本発明を限定するものと解してはならない。

下記の実施例において、エアロゾル懸濁液の品質を1～5のスケールで評価し、1は「悪い」懸濁液を示し、そして5は「卓絶した」懸濁液を示す。悪い懸濁液は次の1つ又は複数により特徴付けられる。沈澱又は分離が急速である、沈澱又は分離後の両分散が困難である、急速に大きな凝聚体を作る、及び結晶形成を示す。これに対して、卓絶した懸濁液は、沈澱又は分離が遅く、両分散が容易である。

実験例

例1の一般的な方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の乾燥化ビルブテロール塩酸塩を含有する一連の医薬エアロゾル製剤を調製した。表1は、使用された界面活性分散剤の種類及びその量(製剤全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表1

例	界面活性分散剤	評価
2	0.002%ペルフルオロオクタン酸	1
3	0.006%ペルフルオロオクタン酸	4
4	0.01%ペルフルオロオクタン酸	4
5	0.3%ペルフルオロオクタン酸	5
6	0.005%ペルフルオロ脂肪酸	5
7	0.012%ペルフルオロ脂肪酸	5
8	0.059%ペルフルオロ脂肪酸	5
9	0.310%ペルフルオロ脂肪酸	5
10	0.507%ペルフルオロ脂肪酸	5

り、最小の凝聚を示し、そして結晶性を示さない。実質上結晶形成がなく、両分散が比較的容易であり、そして両分散後に急速な凝聚が生じないことが、医薬の再現性のよい投与量を得るために重要である。実質的な結晶形成が存在しないことが、肺の標的領域に提供される医薬の割合を最大にする。両分散が容易であることにより均一な懸濁液の投与が可能になる。最後に、急速な凝聚はエアロゾル管から供給される投与量の大きな変動をもたらす。1又は2の評価を示す懸濁液は、結晶化の程度、両分散の容易さ及び凝聚性の全体バランスから望ましいとは考えられず、他方3、4又は5の評価を示すものは望ましいと考えられ、そして本発明の範囲に属する。

特にことわらない限り、下記の例中の推進剤は1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (HFC-134a) である。

例1

18.7gのペルフルオロオクタン酸(3M型の「PC-26」)を4オンスのバイアルに入れ、バイアルを連続バルブによりシールし、そして次に14.95gの1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを圧入した。次に、このバイアルを自動振とう機上で15分間振とうした。得られるストック溶液は0.05重量%のペルフルオロオクタン酸を有した。100gの乾燥化されたビルブテロール塩酸塩を5gのガラスピーブと共に15ccのバイアルに入れ、このバイアルを連続バルブによりシールし、そして次にあらかじめ調製しておいたストック溶液20gを圧入した。バイアルを自動振とう機上で10分間振とうし、そしてWIG-L-BUG™グライダー/ミキサー上に30秒間置いた。生ずる懸濁液は0.5重量%のビルブテロール塩酸塩を有し、そして品質評価は5(卓絶)であった。

例1-20

例1の一般的な方法を用いて、製剤の全重量に対して1.5重量%の酸化アルブミンアセテートを含有する一連の界面活性剤を製造した。表2に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表2

例	界面活性分散剤	評価
1 1	0.002%ペルフルオロオクタン酸	1
1 2	0.006%ペルフルオロオクタン酸	2
1 3	0.01%ペルフルオロオクタン酸	2
1 4	0.05%ペルフルオロオクタン酸	3
1 5	0.3%ペルフルオロオクタン酸	3
1 6	0.006%ペルフルオロ酸	2
1 7	0.012%ペルフルオロ酸	2
1 8	0.059%ペルフルオロ酸	2
1 9	0.310%ペルフルオロ酸	2
2 0	0.507%ペルフルオロ酸	2

例21-29

例1の一般的な方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の酸化アルブミンアセテートを含有する一連の界面活性剤を製造した。表3に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表3

例	界面活性分散剤	評価
2 1	0.002%ペルフルオロオクタン酸	1
2 2	0.006%ペルフルオロオクタン酸	1
2 3	0.01%ペルフルオロオクタン酸	1
2 4	0.05%ペルフルオロオクタン酸	1
2 5	0.3%ペルフルオロオクタン酸	1
2 6	0.006%ペルフルオロ酸	1
2 7	0.012%ペルフルオロ酸	1
2 8	0.310%ペルフルオロ酸	1
2 9	0.507%ペルフルオロ酸	1

例30-39

例1の一般的な方法を用いて、製剤の全重量に対して1.5重量%の酸化アルブミンアセテートを含有する一連の界面活性剤を製造した。表4に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表4

例	界面活性分散剤	評価
3 0	0.002%ペルフルオロオクタン酸	3
3 1	0.006%ペルフルオロオクタン酸	4
3 2	0.01%ペルフルオロオクタン酸	3
3 3	0.05%ペルフルオロオクタン酸	3
3 4	0.3%ペルフルオロオクタン酸	3
3 5	0.006%ペルフルオロ酸	3
3 6	0.012%ペルフルオロ酸	3
3 7	0.059%ペルフルオロ酸	4
3 8	0.310%ペルフルオロ酸	2
3 9	0.507%ペルフルオロ酸	2

1つの特徴的なクロモダリケートナトリウム製剤は、製剤濃度が0.5重量%である点を除き、例31と同じである。この製剤は懸濁液品質評価5を有していた。

例40-49

例1の一般的な方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の酸化アルブミンアセテートを含有する一連の界面活性剤を製造した。表5に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液品質評価を示す。

表5

例	界面活性分散剤	評価
4 0	0.002%ペルフルオロオクタン酸	2
4 1	0.006%ペルフルオロオクタン酸	2
4 2	0.01%ペルフルオロオクタン酸	2
4 3	0.05%ペルフルオロオクタン酸	2
4 4	0.3%ペルフルオロオクタン酸	2
4 5	0.006%ペルフルオロ酸	2
4 6	0.012%ペルフルオロ酸	2
4 7	0.059%ペルフルオロ酸	2
4 8	0.310%ペルフルオロ酸	2
4 9	0.507%ペルフルオロ酸	2

図60-62

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.3重量%の微細化トリアムシノロンアセトニドを含有する一連の恩澤エアロゾル製剤を製造した。表6に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに恩澤液の品質評価を示す。

表 6

例	界面活性分散剤	評価
5.0	0.05%ペルフルオロオクタン酸	4
5.1	0.05%ペルフルオロシクロヘキサン カルボン酸イソプロピル	2
5.2	0.05%ペルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸	3
5.3	0.05%ペルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	3
5.4	0.05%ペルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	2
5.5	0.005%ペルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	2
5.6	0.05%ペルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸	3
5.7	0.05%ペルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	3
5.8	0.05%ペルフルオロ-2-ブトキシ エトキシ酢酸イソプロピル	3
5.9	0.05%ペルフルオロ-2-ヘキシルオキシ エトキシ酢酸	3
6.0	0.005%ペルフルオロ-2-ヘキシルオキシ シエトキシ酢酸	4
6.1	0.05%ペルフルオロ-3-オクチルオキシ プロピオン酸	3
6.2	0.005%ペルフルオロ-3-オクチルオキシ シプロピオン酸	3

図63-72

例1の一般的方法を使用して、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化ビルブチロールアセテートを含有する一連の恩澤エアロゾル製剤を製造した。表7に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに恩澤液の品質評価を示す。

表 7

例	界面活性分散剤	評価
6.3	0.05%ペルフルオロシクロヘキサン カルボン酸イソプロピル	2
6.4	0.05%ペルフルオロシクロヘキシル酢酸	4
6.5	0.05%ペルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸	5
6.6	0.05%ペルフルオロ-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	5
6.7	0.05%ペルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	5
6.8	0.05%ペルフルオロ-3-ブトキシ プロピオン酸	5
6.9	0.05%ペルフルオロ-3-ブトキシ プロピオノ酸メチル	4
7.0	0.05%ペルフルオロ-2-ブトキシ エトキシ酢酸イソプロピル	5
7.1	0.05%ペルフルオロ-2-ヘキシルオキシ エトキシ酢酸	5
7.2	0.05%ペルフルオロ-3-オクチルオキシ プロピオン酸	5

図73-76

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化クロモグリケート二ナトリウムを含有する一連の恩澤エアロゾル製剤を製造した。表8に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに恩澤液の品質評価を示す。

表 8

例	界面活性分散剤	評価
7.3	0.05%ペルフルオロシクロヘキサン カルボン酸イソプロピル	2
7.4	0.05%ペルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	5
7.5	0.005%ペルフルオロ-2-ブトキシ プロピオン酸	4
7.6	0.05%ペルフルオロ-2-ブトキシ エトキシ酢酸イソプロピル	5

例77-78

例1の一般的方法を用いて、製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化アルブチロールサルフェートを含有する2種類の界面エアロゾル製剤を製造した。表9に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表9

例	界面活性分散剤	評価
77	0.05%ペルフルオロー-2-ブトキシ プロピオン酸	4
78	0.05%ペルフルオロー-2-ブトキシ プロピオン酸	3

例79-83

例1の一般的方法を用いて、微細化されたベクロメタゾンジアロピオネットを含有する一連の界面エアロゾル製剤を製造した。表10に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。例79-81の懸濁液において、製剤は0.1重量%の量で存在し、そして例82及び83の懸濁液においてはそれは0.3重量%の量で存在する。

表10

例	界面活性分散剤	評価
79	0.05%ペルフルオロオクタン酸	3
80	0.05%ペルフルオロー-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	4
81	0.05%ペルフルオロー-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	4
82	0.05%ペルフルオロー-2-ブトキシ プロピオン酸	2
83	0.005%ペルフルオロー-2-ブトキシ プロピオン酸	2

例84-87

10.99gのベクロメタゾンジプロピオネット及び約81.8gのアセトンを4オンスのガラスバイアルに入れ、そして溶融浴上で、溶液が得られるまで加温した。この溶液を、約100mlの1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンをそれぞれが含有する4個の4オンスバイアルに均分した。これらのバイアルを一夜冷蔵庫に入れた。生じた沈澱を通過により除め、そして次に真空乾燥してベクロメタゾンジプロピオネット/1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンクラスレート(clathrate)を得た。液体エネルギークロナイザーを用いて前記クラスレートを微細化(ミクロナイズ)した。例1の一般の方法を用いて、製剤の全重量に対して0.1重量%の微細化クラスレートを含有する一連の界面エアロゾル製剤を製造した。表11に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。

表11

例	界面活性分散剤	評価
84	0.05%ペルフルオロー-3-ブトキシ プロピオン酸メチル	5
85	0.05%ペルフルオロー-3-ブトキシ プロピオン酸	5
86	0.05%ペルフルオロー-2-エトキシ エトキシ酢酸	4
87	0.05%ペルフルオロー-2-エトキシ エトキシ酢酸メチル	5

例88-91

例1の一般的方法を用いて、推進剤として1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン(HFC-227)が構成する一連のエアロゾル懸濁製剤を製造した。表12に、使用した界面活性分散剤の種類及び量(製剤の全重量に対する重量%)、並びに懸濁液の品質評価を示す。例88及び89の製剤は製剤の全重量に対して0.5重量%の微細化ビルチロールアセテートを含有した。例90及び91の製剤は0.3重量%の微細化トリアムシノロニアセトニドを含有した。

表12

例	界面活性分散剤	評価
88	0.05%ペルフルオロオクタン酸	4
89	0.05%ペルフルオロー-2-ブトキシ プロピオン酸	4
90	0.05%ペルフルオロオクタン酸	3
91	0.05%ペルフルオロー-2-ブトキシ プロピオン酸	3

要 約 報

界面活性分散剤としての、又は複数のペルフルオロロ化カルボン酸又はそのエステル、及び推進剤としての1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロアロバンを用いる医薬品エアロゾル製剤が記載される。

International Application No. PCT/US 91/02056		
A. CLASSIFICATION OF INVENTION		
According to International Patent Classification (IPC) or to other Patent Classification and IPC		
IPC ⁵ , A 61 K 9/12, 9/72		
B. RELATED DOCUMENTS		
International Search Report		
Classification Scheme Classification System		
IPC ⁵	A 61 K	
International Search Report which lists International Publications in the Order that such Publications are Included in the Prior Art Report		
C. DOCUMENTS CITED AS RELEVANT		
Category	Character of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁰	Indicated in Class No. 10
A	US, A, 4352789 (C. G. THIEL) 9 October 1982 see claims 1-7, 13-18 cited in the application	1, 7-9
A	US, A, 3250808 (E. P. MORSE) 10 May 1966 see claims 1, 10, 11-16; column 9, lines 37-60 cited in the application	1
A	STW Information Services, Data Base: Chemical Abstracts, Accession No.: 69(14): 117543b, A JP, A, 53031582 (DAIKIN KOGYO CO., LTD) 26 March 1978 see the abstract	1, 8-9
1. Other documents of the same kind 2. Other documents of a different kind, the content of which is not cited in the application 3. Other documents not published or not otherwise available 4. Other documents which may throw light on general knowledge, or consideration of which may be necessary for a proper understanding of the content of the application, and which are not cited in the application 5. Other documents which may throw light on the invention and which are not cited in the application		
D. INFORMATION DOCUMENTS		
Office of the Patent Commissioner of the International Bureau	Office of the Director of the International Search Report	
3rd July 1991	8. 9. 91	
International Searching Authority	International Examining Authority	
EUROPEAN PATENT OFFICE	Patent Office of the United States of America	
Signed: T. MONTENEGRO <i>[Signature]</i>		

国際検査報告

US 9102056
SA 4352789

This report lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned International search report. The members are as recorded in the European Patent Office EPO file no. 02/02056. The European Patent Office is in no way liable for these publications which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in previous report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A- 4352789	09-10-82	None	
US-A- 3250808		None	

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/1991

第1頁の続き

④発明者

クエッシャイ, スティーブン エ
ヌ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427, セント ポール, ポス
ト オフィス ボックス 33427,

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.